

22.11.2004

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 1 月 2 0 日
Date of Application:

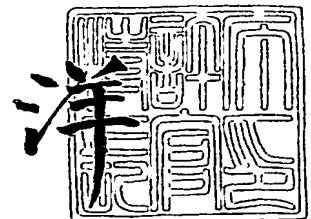
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 3 9 1 1 8 4
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 3 9 1 1 8 4]

出 願 人 浜松ホトニクス株式会社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 1 月 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特 2 0 0 4 - 3 1 1 9 8 0 4

【書類名】 特許願
【整理番号】 2003-0707
【提出日】 平成15年11月20日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 C07B 61/00
【発明者】
 【住所又は居所】 静岡県浜松市市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社
 内
 【氏名】 川上 友則
【発明者】
 【住所又は居所】 静岡県浜松市市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社
 内
 【氏名】 平松 光夫
【発明者】
 【住所又は居所】 静岡県浜松市市野町 1 1 2 6 番地の 1 浜松ホトニクス株式会社
 内
 【氏名】 ▲高▼木 登紀雄
【特許出願人】
 【識別番号】 000236436
 【氏名又は名称】 浜松ホトニクス株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100088155
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 長谷川 芳樹
【選任した代理人】
 【識別番号】 100092657
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 寺崎 史朗
【選任した代理人】
 【識別番号】 100124291
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 石田 悟
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 014708
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

被処理液の溶媒中の有機化合物を光破碎して、その有機化合物の微粒子を製造する製造方法であって、

前記被処理液を冷却して前記溶媒を凝固させて前記有機化合物を含む凝固体とし、前記凝固体に対して所定波長のレーザー光を照射することによって、前記溶媒中にある前記有機化合物を微粒子化する微粒子化工程を備えることを特徴とする微粒子の製造方法。

【請求項 2】

前記微粒子化工程において用いられる前記レーザー光の波長は、900nm以上の波長であることを特徴とする請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

前記溶媒を凝固させる前に、前記溶媒中にある溶存ガスを排出するガス排出工程を備えることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

前記溶媒を凝固させる前に、前記溶媒中において前記有機化合物の原料粒子を分散させる粒子分散工程を備えることを特徴とする請求項 1～3 のいずれか一項記載の製造方法。

【請求項 5】

前記微粒子化工程において、前記凝固体に対する前記レーザー光の照射位置を移動しつつ前記レーザー光の照射を行うことを特徴とする請求項 1～4 のいずれか一項記載の製造方法。

【請求項 6】

前記微粒子化工程において、前記レーザー光の光路を変更することによって前記照射位置を移動することを特徴とする請求項 5 記載の製造方法。

【請求項 7】

前記有機化合物は、薬物であることを特徴とする請求項 1～6 のいずれか一項記載の製造方法。

【請求項 8】

被処理液の溶媒中の有機化合物を光破碎して、その有機化合物の微粒子を製造する製造装置であって、

前記被処理液を収容する処理チャンバと、

前記被処理液を冷却して前記溶媒を凝固させて前記有機化合物を含む凝固体とする冷却手段と、

前記凝固体での前記溶媒を凝固された状態に保持する凝固保持手段と、

前記処理チャンバ内に収容された前記凝固体に対して、前記溶媒中にある前記有機化合物を微粒子化するための所定波長のレーザー光を照射するレーザー光源とを備えることを特徴とする微粒子の製造装置。

【請求項 9】

前記レーザー光源から照射される前記レーザー光の波長は、900nm以上の波長であることを特徴とする請求項 8 記載の製造装置。

【請求項 10】

前記溶媒を凝固させる前に、前記溶媒中にある溶存ガスを排出するためのガス排出手段を備えることを特徴とする請求項 8 または 9 記載の製造装置。

【請求項 11】

前記溶媒を凝固させる前に、前記溶媒中において前記有機化合物の原料粒子を分散させるための粒子分散手段を備えることを特徴とする請求項 8～10 のいずれか一項記載の製造装置。

【請求項 12】

前記凝固体に対する前記レーザー光の照射位置を移動しつつ前記レーザー光の照射を行うことを特徴とする請求項 8～11 のいずれか一項記載の製造装置。

【請求項 13】

前記レーザ光源から前記処理チャンバへの前記レーザ光の光路を変更することによって前記照射位置を移動する光路変更手段を備えることを特徴とする請求項 12 記載の製造装置。

【請求項 14】

前記有機化合物は、薬物であることを特徴とする請求項 8～13 のいずれか一項記載の製造装置。

【請求項 15】

請求項 1～7 のいずれか一項記載の微粒子の製造方法により製造される微粒子。

【書類名】明細書

【発明の名称】微粒子、微粒子の製造方法、及び製造装置

【技術分野】

【0001】

本発明は、薬物などの有機化合物の微粒子、微粒子の製造方法、及び製造装置に関するものである。

【背景技術】

【0002】

有機化合物の微粒子化は、極端な表面積の増大をもたらす。このため、有機化合物を微粒子化することにより、物質固有の性質が出現しやすくなるという利点がある。また、粒子が難溶性・不溶性の物質である場合、その微粒子化により微粒子を水などの溶媒中に擬似的に可溶化した状態（微粒子が溶媒中に懸濁している状態であるが、光散乱が少ないために擬似的に可溶化しているように見える状態）にすることもできる。

【0003】

このような微粒子化方法としては、従来、特許文献1（特開2001-113159号公報）に開示されている方法がある。ここでは、レーザ光を照射することにより有機化合物の微粒子を生成する方法が開示されている。また、この方法では、有機化合物として、無機物と有機物の中間の性質を持ち、分子構造が固くて丈夫な有機顔料や芳香族縮合多環化合物が微粒子化の対象とされている。また、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化については、非特許文献1～3にも記載がある。

【特許文献1】特開2001-113159号公報

【非特許文献1】Y.Tamaki et al., "Tailoring nanoparticles of aromatic and dye molecules by excimer laser irradiation", Applied Surface Science Vol. 168, p.85-88 (2000)

【非特許文献2】Y.Tamaki et al., "Nanoparticle Formation of Vanadyl Phthalocyanine by Laser Ablation of Its Crystalline Powder in a Poor Solvent", J. Phys. Chem. A 2002, 106, p.2135-2139 (2002)

【非特許文献3】B.Li et al., "Enhancement of organic nanoparticle preparation by laser ablation in aqueous solution using surfactants", Applied Surface Science Vol. 210, p.171-176 (2003)

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

上述した微粒子化の技術を用いれば、原料物質の新しい調製方法を提供できる可能性があり、幅広い分野での応用が期待される。例えば、創薬においては、合成された新規物質の水などの溶媒に対する溶解度が低い場合、その物質の物理化学的研究やスクリーニングなどの探索ができず、あるいは、ADME試験（吸収・分布・代謝・排泄試験）など、動物での前臨床試験における一般毒性、一般薬理、薬効薬理、生化学的研究ができないこととなる。これに対して、有機化合物の微粒子化を行うことにより、様々な創薬候補物質の研究ができる可能性がある。

【0005】

ここで、微粒子化の対象となる薬物などの有機化合物では、比較的弱い分子間力に基づく分子と分子の結合により、分子の運動の自由度が大きい構造が形成されている。このため、上述した微粒子化方法では、レーザ光照射による有機化合物に対する光破碎作用がその大きな運動の自由度によって緩和され、高効率で有機化合物の微粒子化を行うことができないという問題があった。

【0006】

本発明は、以上の問題点を解決するためになされたものであり、効率良く有機化合物を微粒子化することが可能な微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

このような目的を達成するために、本発明による微粒子の製造方法は、被処理液の溶媒中の有機化合物を光破碎して、その有機化合物の微粒子を製造する製造方法であって、被処理液を冷却して溶媒を凝固させて有機化合物を含む凝固体とし、凝固体に対して所定波長のレーザ光を照射することによって、溶媒中にある有機化合物を微粒子化する微粒子化工程を備えることを特徴とする。

【0008】

また、本発明による微粒子の製造装置は、被処理液の溶媒中の有機化合物を光破碎して、その有機化合物の微粒子を製造する製造装置であって、被処理液を収容する処理チャンバと、被処理液を冷却して溶媒を凝固させて有機化合物を含む凝固体とする冷却手段と、凝固体での溶媒を凝固された状態に保持する凝固保持手段と、処理チャンバ内に収容された凝固体に対して、溶媒中にある有機化合物を微粒子化するための所定波長のレーザ光を照射するレーザ光源とを備えることを特徴とする。

【0009】

上記した微粒子の製造方法及び装置によれば、被処理液を所定温度まで冷却して得られる微粒子化対象の有機化合物を含む凝固体を被処理体として、レーザ光照射による微粒子化を行っている。このような冷却された凝固体を用いることにより、有機化合物の分子運動の自由度が十分に低下した状態で微粒子化が行われることとなる。したがって、光破碎エネルギーの分子運動による緩和が抑制されて、効率良く有機化合物を微粒子化することが可能となる。

【0010】

ここで、上記した製造方法及び装置において、レーザ光源から照射されて微粒子化工程において用いられるレーザ光の波長は、900nm以上の波長であることが好ましい。これにより、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化を好適に実現することができる。

【0011】

また、製造方法は、溶媒を凝固させる前に、溶媒中にある溶存ガスを排出するガス排出工程を備えることが好ましい。同様に、製造装置は、溶媒を凝固させる前に、溶媒中にある溶存ガスを排出するためのガス排出手段を備えることが好ましい。これにより、溶媒を凝固させた際に、凝固体中に溶存ガスの気泡が発生してレーザ光に対する散乱体となることを防止することができる。

【0012】

さらに、製造方法は、溶媒を凝固させる前に、溶媒中において有機化合物の原料粒子を分散させる粒子分散工程を備えることが好ましい。同様に、製造装置は、溶媒を凝固させる前に、溶媒中において有機化合物の原料粒子を分散させるための粒子分散手段を備えることが好ましい。これにより、凝固体に対するレーザ光照射による有機化合物の微粒子化の効率が向上される。

【0013】

また、製造方法及び装置は、微粒子化工程において、凝固体に対するレーザ光の照射位置を移動しつつレーザ光の照射を行うことが好ましい。これにより、被処理体である凝固体の各位置にレーザ光を照射して、凝固体中の各位置に含まれた有機化合物に対し、レーザ光照射による微粒子化を効率的に実行することができる。

【0014】

この場合、製造方法は、微粒子化工程において、レーザ光の光路を変更することによって照射位置を移動することとしても良い。同様に、製造装置は、レーザ光源から処理チャンバへのレーザ光の光路を変更することによって照射位置を移動する光路変更手段を備えることとしても良い。

【0015】

また、微粒子化対象となる有機化合物を薬物としても良い。この場合、レーザ光照射による薬物での光化学反応等を十分に防止して、薬物の薬効を失うことなくその微粒子を製

造することができる。また、薬物の微粒子化により薬物の表面積が増大し、生体組織への吸収性が向上する薬物微粒子を得ることができる。

【0016】

また、本発明による微粒子は、上述した微粒子の製造方法により製造される微粒子である。このような微粒子によれば、効率良く製造された良好な状態の有機化合物の微粒子を得ることができる。

【発明の効果】

【0017】

本発明によれば、溶媒を凝固させた有機化合物を含む凝固体を用いてレーザー光照射による微粒子化を行うことにより、効率良く有機化合物を微粒子化することが可能となる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

以下、図面とともに本発明による微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子の好適な実施形態について詳細に説明する。なお、図面の説明においては同一要素には同一符号を付し、重複する説明を省略する。また、図面の寸法比率は、説明のものと必ずしも一致していない。

【0019】

図1は、本発明による微粒子の製造装置の一実施形態を概略的に示す構成図である。本微粒子の製造装置1Aは、被処理液の溶媒中にある有機化合物を光破碎して、その微粒子を製造する装置である。被処理液2は、溶媒である液相の水4と、水4中に含まれる微粒子化対象の有機化合物の原料粒子5とから構成されている。特に本実施形態においては、被処理液2を冷却して水4を凝固させて、固相の水中に有機化合物の原料粒子5を含む凝固体6とし、この凝固体6を被処理体として用いている。

【0020】

図1に示すように、微粒子の製造装置1Aは、被処理液2を収容するための処理チャンバ3を備えている。処理チャンバ3は、例えば石英で構成されている。この処理チャンバ3の外部には、冷却装置50が設置されている。冷却装置50は、処理チャンバ3内の被処理液2を冷却して溶媒である水4を凝固させて、原料粒子5を含む凝固体6とするために用いられる冷却手段である。なお、図1においては、冷却装置50を模式的に図示している。

【0021】

また、処理チャンバ3の周囲には、上記した冷却装置50と併せて、断熱層30が設けられている。断熱層30は、冷却装置50によって冷却された凝固体6を冷却状態に保持して、凝固体6での水(氷)4を凝固された状態に保持する凝固保持手段である。この断熱層30としては、断熱に適した材質を用いれば良いが、形状の加工や断熱性の点で発泡スチロールが断熱層30の材質として好ましい。

【0022】

また、本製造装置1Aは、処理チャンバ3内に収容され水4が凝固した状態に保持された凝固体6に対して所定波長のレーザー光を照射する高出力レーザー光源10を備えている。このレーザー光源10は、凝固した水4中にある有機化合物の原料粒子5を微粒子化するために好適な波長のレーザー光を供給する。

【0023】

レーザー光源10としては、レーザー光に設定すべき波長があらかじめ分かっている場合には、波長固定レーザー光源を用いることができる。あるいは、レーザー光源10として、波長可変レーザー光源を用いても良い。この場合、有機化合物の吸光特性などに基づいて、適切な波長のレーザー光を適宜に設定して照射することができる。また、必要に応じて、レーザー光源10に対して減衰フィルタや光減衰器などの光強度調整手段を設けても良い。

【0024】

このレーザー光源10に対し、処理チャンバ3を囲む断熱層30のうちでレーザー光源10と対向する前面側の部位には、開口部31が設けられている。この開口部31を含む断

熱層 30 と処理チャンバ 3 の前面との間の領域は、断熱層 30 と同様に断熱作用を有する断熱用空気層 32 となっており、これによって処理チャンバ 3 内にある被処理液 2 または凝固体 6 に対する断熱状態が保持される。

【0025】

断熱層 30 の外面側には、開口部 31 を覆うガラス板製の光照射窓 33 が設置されている。また、長期的に光照射窓 33 の外面が結露して良好な条件でのレーザ光の照射が行えなくなることを防止するため、光照射窓 33 の外面に乾燥ガス（例えば窒素ガス）を吹き付けるための結露防止用の乾燥ガス吹付装置 34 が設置されている。

【0026】

処理チャンバ 3 内には、被処理液 2 とともにマグネットスティック 41 が収容されている。このマグネットスティック 41 と、マグネットスターラ 42 とにより、被処理液 2 の水 4 を凝固させる前に、処理チャンバ 3 内において被処理液 2 の水 4 と原料粒子 5 とを攪拌して、水 4 中で原料粒子 5 を分散させるための粒子分散手段が構成されている。

【0027】

また、被処理液 2 が収容される処理チャンバ 3 に対して、減圧装置 60 が接続されている。この減圧装置 60 は、被処理液 2 の水 4 を凝固させる前に、処理チャンバ 3 内を減圧することによって水 4 中にある溶存ガスを排出するためのガス排出手段として機能する。

【0028】

レーザ光源 10 と、処理チャンバ 3 の前面側に設けられた光照射窓 33 との間には、光路変更装置 11 が設置されている。この光路変更装置 11 により、図 1 中に模式的に示すように、レーザ光源 10 から処理チャンバ 3 へのレーザ光の光路がレーザ光照射中に変更される。

【0029】

レーザ光源 10、及び光路変更装置 11 は、コンピュータなどからなる制御装置 15 に接続されている。また、本実施形態においては、この制御装置 15 は、乾燥ガス吹付装置 34、マグネットスターラ 42、及び減圧装置 60 に対しても接続されている。この制御装置 15 は、上記した製造装置 1A の各部の動作を制御することにより、微粒子の製造を制御する。

【0030】

次に、図 1 に示した微粒子の製造装置 1A を用いた、本発明による微粒子の製造方法について説明する。

【0031】

まず、液相となっている水 4 と、微粒子化対象となる有機化合物の原料粒子 5 とを混合して、被処理液 2 を調製する。原料粒子 5 は、溶解物質または非溶解物質の状態の水 4 中に含まれた状態となる。続いて、処理チャンバ 3 内に被処理液 2 を導入し、冷却装置 50 によって処理チャンバ 3 内にある被処理液 2 を冷却する。そして、被処理液 2 の温度が水 4 の凝固点の手前になったときに、マグネットスティック 41 及びマグネットスターラ 42 によって被処理液 2 を攪拌して、水 4 中において原料粒子 5 を分散させる（粒子分散工程）。また、被処理液 2 の冷却前または冷却中に、減圧装置 60 によって処理チャンバ 3 内を減圧して、水 4 中にある溶存ガスを排出させる（ガス排出工程）。

【0032】

その後、冷却装置 50 によって凝固点をやや上回る温度まで被処理液 2 を速やかに冷却し、その後ゆっくりとした冷却速度で溶媒である水 4 を凝固させて、有機化合物の原料粒子 5 を含む透明性の高い凝固体 6 とする。このとき、冷却を急激に行うと凝固体 6 に亀裂が入る可能性があるため、目標となる所定の冷却温度までゆっくりと温度を下げるのが好ましい。そして、制御装置 15 によってレーザ光源 10 が制御され、原料粒子 5 を構成する有機化合物の吸光特性などに応じて設定された波長を有するレーザ光が、レーザ光源 10 から凝固体 6 へと供給される。

【0033】

レーザ光源 10 から供給されたレーザ光は、光路変更装置 11、光照射窓 33、空気層

32、及び処理チャンバ3の前面を介して凝固体6へと照射される。このレーザ光照射により、処理チャンバ3内の凝固体6において、凝固した水4中にある原料粒子5が微粒子化され、有機化合物の微粒子が製造される（微粒子化工程）。

【0034】

また、本実施形態においては、光路変更装置11によってレーザ光源10から処理チャンバ3へのレーザ光の光路を順次連続的に変更しつつ、レーザ光の照射が行われる。これにより、凝固体6に対するレーザ光の照射位置が移動され、各照射位置において凝固体6中の原料粒子5の微粒子化が行われる。

【0035】

本実施形態による微粒子の製造方法及び製造装置の効果について説明する。

【0036】

上述した微粒子の製造方法及び装置によれば、水4及び原料粒子5からなる被処理液2を冷却装置50によって所定温度まで冷却して得られる微粒子化対象の有機化合物を含む凝固体6を被処理体として、レーザ光照射による微粒子化を行っている。このような充分に低温に冷却された凝固体6を用いることにより、有機化合物分子の運動自由度が低下した状態で微粒子化が行われることとなる。したがって、光破碎エネルギーの分子運動による緩和が抑制されて、レーザ光源10からのレーザ光を凝固体6に照射することによる有機化合物の微粒子化を効率良く実現することが可能となる。したがって、上記の製造方法を用いれば、効率良く製造された良好な状態の有機化合物の微粒子を得ることができる。

【0037】

また、凝固体6に対してレーザ光を照射する方法では、原料粒子5の光破碎処理によって生成された有機化合物の微粒子同士の凝集が、凝固体6中では生じないという利点がある。また、レーザ光照射による光破碎処理後、凝固体6の凝固状態が保持されるように低温保存することにより、微粒子同士の凝集が防止された状態で微粒子を保存することが可能である。なお、被処理液2を冷却して凝固体6とするための冷却装置50としては、例えば、通常の冷蔵庫やペルチェ素子などを用いることができる。あるいは、液体窒素やドライアイスなどの冷却媒体を用いても良い。

【0038】

また、上記実施形態では、溶媒である水4を凝固させる前に、被処理液2が収容される処理チャンバ3内を減圧装置60によって減圧して、水4中にある溶存ガスを排出させている。これにより、水4を凝固させた際に、凝固体6中に溶存ガスの気泡が発生してレーザ光に対する散乱体となることを防止することができる。また、溶存酸素を除去することによって光破碎時の酸化反応による副生成物を抑制することができる。溶存ガスの排出に用いられる具体的なガス排出方法としては、減圧装置60によって処理チャンバ3内を減圧する方法以外に、例えば、被処理液2の水4に対し凍結・溶解を繰り返すことによって溶存ガスを排出する方法がある。このような方法を用いる場合には、減圧装置60は不要となる。その他、超音波を用いる方法や、水に溶解度の低い水素などの気体をバブリングする方法がある。

【0039】

さらに、上記実施形態では、溶媒である水4を凝固させる前に、マグネットスティック41及びマグネットスター42によって被処理液2を攪拌して、水4中において原料粒子5を分散させている。これにより、水4を凝固させた際に、得られる凝固体6を均一で透明性の高い凝固体として、レーザ光照射による有機化合物の微粒子化の効率を向上することができる。

【0040】

また、上記した微粒子の製造方法及び装置においては、凝固体6に対するレーザ光の照射位置を移動しつつレーザ光照射による微粒子化を行っている。これにより、凝固体6の各位置に順次レーザ光を照射して、凝固体6中の各位置にある有機化合物に対し、レーザ光照射による微粒子化を均一かつ効率的に実行することができる。また、凝固体6中の同

る変質、もしくは微粒子同士の融着等が発生する場合がある。これに対して、レーザー光を走査することにより、加熱による微粒子同士の融着等が抑制される。この照射位置の移動については、図1に示したように光路変更装置11を用いる方法以外にも、凝固体6を移動させるなど他の方法を用いても良い。

【0041】

ここで、レーザー光源10から凝固体6へと照射されるレーザー光の波長は、赤外域の波長であることが好ましく、さらに、900nm以上の波長であることが好ましい。これにより、レーザー光照射による有機化合物の微粒子化を好適に実現することができる。また、レーザー光源10としては、パルスレーザー光源を用いることが好ましい。特に、凝固体6における余分な光化学反応や熱分解の発生を抑制しつつ、十分な効率で微粒子化を行うため、光破碎現象を引き起こす光強度の閾値を超えているのであれば、1パルス当たりの照射エネルギーが低く、高い繰返し周波数を有するパルスレーザー光源を用いることが好ましい。

【0042】

また、レーザー光照射による微粒子化対象となる原料粒子5の有機化合物を薬物（医薬品関連物質）としても良い。この場合、微粒子化を効率良く行うことにより、レーザー光照射による薬物での光化学反応が十分に防止される。このため、薬物の薬効を失うことなくその微粒子を製造することができる。また、薬物での光化学反応については、凝固体6に照射されるレーザー光の波長を好適に選択（例えば上記した900nm以上の波長に選択）することにより、光化学反応の発生をさらに抑制することが可能である。

【0043】

詳述すると、薬物として用いられる有機化合物では、分子構造の中に比較的弱い化学結合を含むことが多いが、このような有機化合物に紫外光などの光を照射すると、微粒子を部分的に生成することはできるものの、同時に、一部で電子励起状態を経由して有機化合物の光化学反応が生じて不純物が生成されてしまう場合がある。特に、有機化合物が体内に投与される薬物（医薬品）の場合、そのような不純物は副作用の原因となり、生体に悪影響を与えるおそれもあるため、このような事態は極力避けなければならない。これに対して、光化学反応の発生を抑制することが可能な上記した製造方法で有機化合物の微粒子を製造することにより、不純物の生成を十分に抑制することが可能となる。また、上記した製造方法では、被処理液2が低温の凝固体6とされた状態で光破碎処理を行うことにより、レーザー光照射の際の熱分解による薬物などの有機化合物の劣化も抑制される。

【0044】

また、上記のように、薬効を失うことなく保持しつつ薬物の微粒子化を実現することにより、微粒子化前の形態では評価できなかった物理化学的研究、スクリーニングなどの候補化合物の探索、決定や、ADME試験、動物での前臨床試験における一般毒性、一般薬理、薬効薬理、生化学的研究、及び臨床試験などができるようになる。また、上記した製造方法により、極めて多種類の生体に投与可能な薬物を得ることができるため、薬物の選択の幅を飛躍的に拡大することができる。また、薬物の微粒子化により薬物の表面積が増大し、生体組織への吸収性が向上するため、少量で有効な薬物微粒子を得ることができる。このような微粒子化処理は、薬物以外の有機化合物に対しても有効である。

【0045】

微粒子化の対象となる有機化合物の具体例としては、例えば、薬物である酪酸クロバゾンやカルバマゼピン等の難溶性、あるいは不溶性薬物がある。また、上記した微粒子の製造方法及び装置は、上記医薬品物質以外にも、医薬品候補物質（天然物、化合物ライブラリー等）、あるいは医薬部外品、化粧品等にも適用可能である。

【0046】

また、薬物などの有機化合物の溶媒としては、上記したように水を用いることが好ましく、若干のエタノール、糖、塩が入っていても良い。あるいは、水以外の溶媒を用いても良い。そのような溶媒としては、1価アルコールであるエチルアルコール、2価アルコールであるグリコール類（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、3価アルコールであるグリセロールなどがある。また、植物油であるダイズ油、トウモロコシ油、

ゴマ油、ラッカセイ油なども溶媒として用いることができる。これらの溶媒は、注射剤として使用する場合に、非水性注射剤の有機溶媒として好適に用いることができる。

【0047】

なお、図1に示した微粒子の製造装置1Aにおいて、微粒子の製造時での凝固体6に対するレーザ光の照射の停止については、あらかじめ微粒子化処理に必要なレーザ光の強度及び時間を求めておき、その処理時間に基づいてレーザ光照射を制御することが可能である。あるいは、凝固体6中での原料粒子5の微粒子化状態をモニタするモニタ手段を設置し、そのモニタ結果に応じてレーザ光照射を制御することとしても良い。

【0048】

また、凝固体6に対するレーザ光の照射位置を移動するための光路変更装置11としては、図2～図4にその例を示すように、具体的には様々な装置を用いることができる。

【0049】

図2に示す光路変更装置11は音響光学素子を用いたものであり、二酸化テルルなどの光学媒体11a中にトランスデューサ11bによって超音波を発生させ、進行する超音波(図2中における破線矢印)の波面によってレーザ光源10からのレーザ光を回折して光を偏向させる。このような光路変更装置11では、機械的な可動部分がないためレーザ光の高速な走査を実現できる。

【0050】

図3に示す光路変更装置11は反射ミラーを用いたものであり、反射ミラー11cの一端を回転軸11dに固定し、他端を機械的に円弧運動させることによってレーザ光源10からのレーザ光の反射方向を変化させてレーザ光を処理チャンバ3に向けて走査する。この場合の反射ミラー11cの具体的な駆動方法としては、例えば、スピーカの表面と反射ミラー11cの可動端とを接着し、スピーカを振動させることによって反射ミラー11cを駆動する構成がある。

【0051】

図4に示す光路変更装置11はプリズムを用いたものであり、プリズム11eの一方を回転軸11fに固定し、他方を図3と同様に機械的に円弧運動させレーザ光源10からのレーザ光の透過方向を変化させてレーザ光を処理チャンバ3に向けて走査する。このような構成は、プリズム以外のレーザ光を透過可能な光学部品に対しても適用可能である。

【0052】

次に、実施例により本発明の内容をより具体的に説明するが、本発明は、以下の実施例に限定されるものではない。

【0053】

本実施例においては、微粒子化対象となる原料粒子5の有機化合物として、難溶性の薬物である酪酸クロベタゾン(Clobetasone Butyrate、外用合成副腎皮質ホルモン剤)の微粒子化を試みた。被処理液2としては、原料粒子5である酪酸クロベタゾン粉末を濃度3mg/mlで水4中に懸濁させた溶液を用いた。また、ここでは、処理工程を簡単にするため、粒子分散及びガス排出処理を事前に行うこととし、図1に示したマグネットスティック41、マグネットスター42、及び減圧装置60については使用していない。

【0054】

上記した被処理液2に対し、界面活性剤であるポリソルベート80(分子量1310)を $2.52 \times 10^{-5} \text{ mol/l}$ (臨界ミセル濃度の2.1倍)の濃度で加え、ボルテックスによる攪拌を行って光破砕前の被処理液2とした。さらに、減圧による溶存ガスの排出処理を行った後、速やかに厚み2mmの処理チャンバ3内に充填し、液体窒素を用いてレーザ光照射面の反対側から処理チャンバ3を冷却し、水4を氷の状態に凝固させて透明度の高い凝固体6とした。

【0055】

次に、乾燥ガス吹付装置34によって乾燥窒素を吹き付けながら、外部からレーザ光を照射可能な光照射窓33を設置し、レーザ光源10から高出力のレーザ光照射を行った。また、本実施例では、図1に示した光路変更装置11を用いず、処理チャンバ3の位置を

X-Yステージで可変として、均一なレーザ光照射を行った。凝固体6に対するレーザ光の照射条件は、波長1064nm、パルスレーザ光の1パルス当たりの光強度1732mJ/cm²、レーザ光のスポット直径φ5mm、繰返し周波数10Hz、照射時間10分とした。そして、光破碎後の凝固体6を、液相の水4中に有機化合物の微粒子が懸濁している状態に戻した後、光破碎処理による効果を粒度分布測定装置（島津製作所SALD7000）によって調べた。

【0056】

図5は、酪酸クロベタゾンの粒子径分布を示すグラフである。このグラフにおいて、横軸は酪酸クロベタゾンの粒子径(μm)を示し、縦軸は体積換算の相対粒子量を示している。なお、上記測定装置で非常に広い範囲の粒度を測定すると、図5の粒子径0.1μm付近の分布のようにゴーストが現れる。このため、粒子径0.2μm以上の分布で微粒子化の評価を行った。

【0057】

図5のグラフにおいて、グラフA1は、原料粒子である酪酸クロベタゾンを水中に懸濁し、ボルテックスによる粒子分散を行ったのみの状態での粒子径分布を示している。このグラフより、原料粒子は、約2~50μmの粒子径を有することがわかる。また、グラフA2は、液体窒素によって温度-195.8℃での冷却・凝固処理だけを行った場合の粒子径分布を示している。グラフA1及びA2を比較すると、グラフA2では数10μmの粒子径分布が若干減少しているものの、大きい変化はみられない。

【0058】

次に、グラフA3は、凝固していない水中に原料粒子が懸濁した状態で上記照射条件によってレーザ光照射による光破碎処理を行った場合での粒子径分布を示している。このグラフA3では、グラフA1と比較して、若干ではあるが粒子径分布が粒子径の小さい方向に移動している。このことは、上記照射条件でのレーザ光照射によって有機化合物の原料粒子に対する光破碎が発生していることを示している。

【0059】

一方、グラフA4は、本発明の方法によって凝固された水中に原料粒子が含まれた状態で上記照射条件によってレーザ光照射による光破碎処理を行った場合での粒子径分布を示している。この凝固体を用いた場合のグラフA4を、被処理液を用いた場合のグラフA3と比較すると、凝固体状の氷中においても液相の水中と同様にレーザ光照射による光破碎処理が可能であること、及び、その光破碎処理の効率が、水中（被処理液）の場合よりも氷中（凝固体）の場合の方が高いことがわかる。以上より、溶媒である水を凝固させた凝固体に対してレーザ光照射を行うことにより、有機化合物の原料粒子5の高効率での光破碎が可能であることが確認された。

【0060】

本発明による微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子は、上記した実施形態及び実施例に限られるものではなく、様々な変形が可能である。例えば、製造装置に用いられる処理チャンバ3の材質は石英に限らず、レーザ光の透過特性等を考慮した上で様々な材質を用いて良い。また、処理チャンバ3の周囲に設けられる断熱層30についても、発泡スチロール以外の材質を用いても良い。また、凝固体6での溶媒を凝固された状態に保持する凝固保持手段については、断熱層30以外にも、様々な構成を用いて良い。

【産業上の利用可能性】

【0061】

本発明は、効率良く有機化合物を微粒子化することが可能な微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子として利用可能である。

【図面の簡単な説明】

【0062】

【図1】微粒子の製造装置の一実施形態を概略的に示す構成図である。

【図2】図1に示した製造装置に用いられる光路変更装置の構成例を示す図である。

【図3】図1に示した製造装置に用いられる光路変更装置の構成例を示す図である。

【図4】図1に示した製造装置に用いられる光路変更装置の構成例を示す図である。

【図5】酪酸クロベタゾンの粒子径分布を示すグラフである。

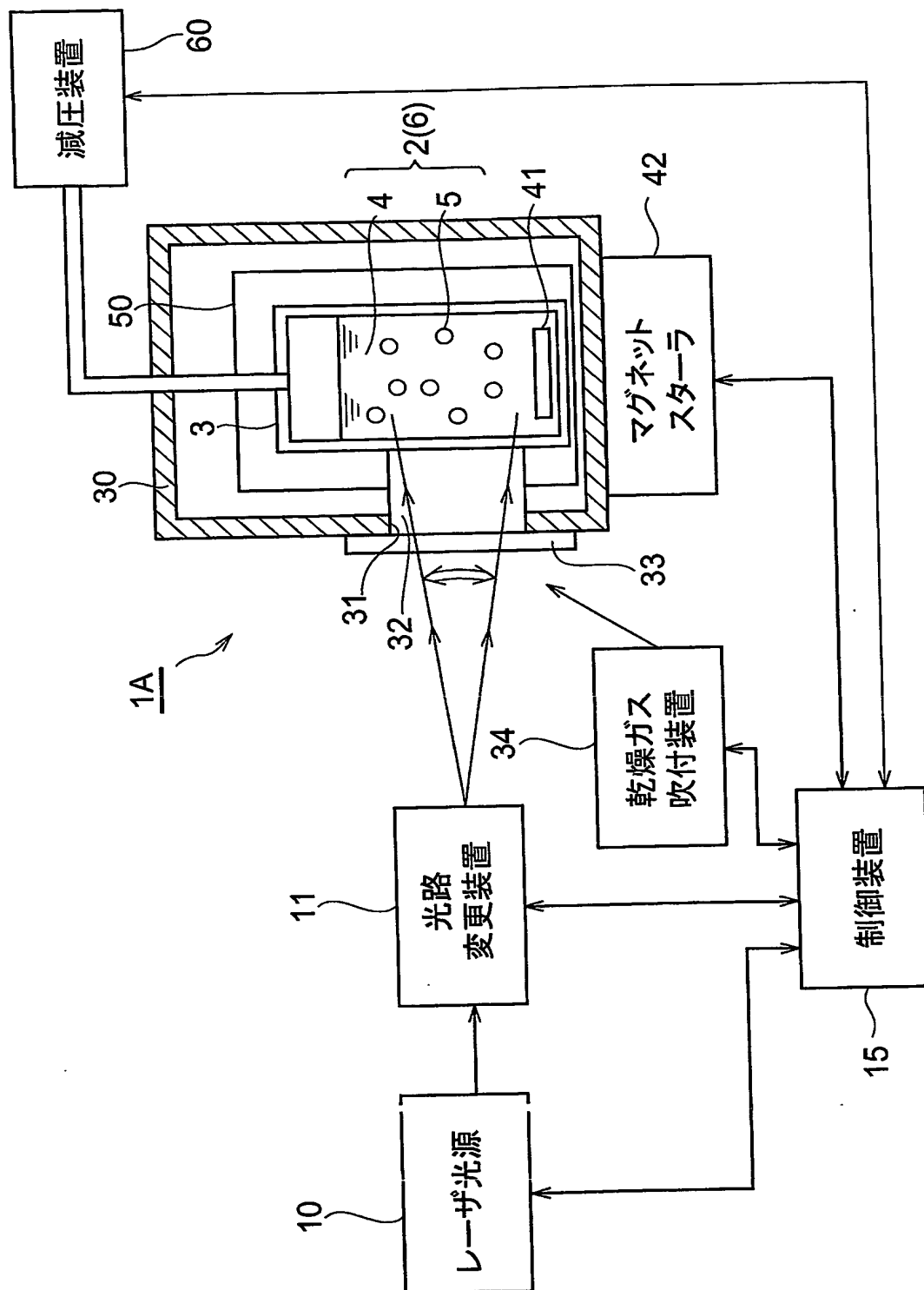
【符号の説明】

【0063】

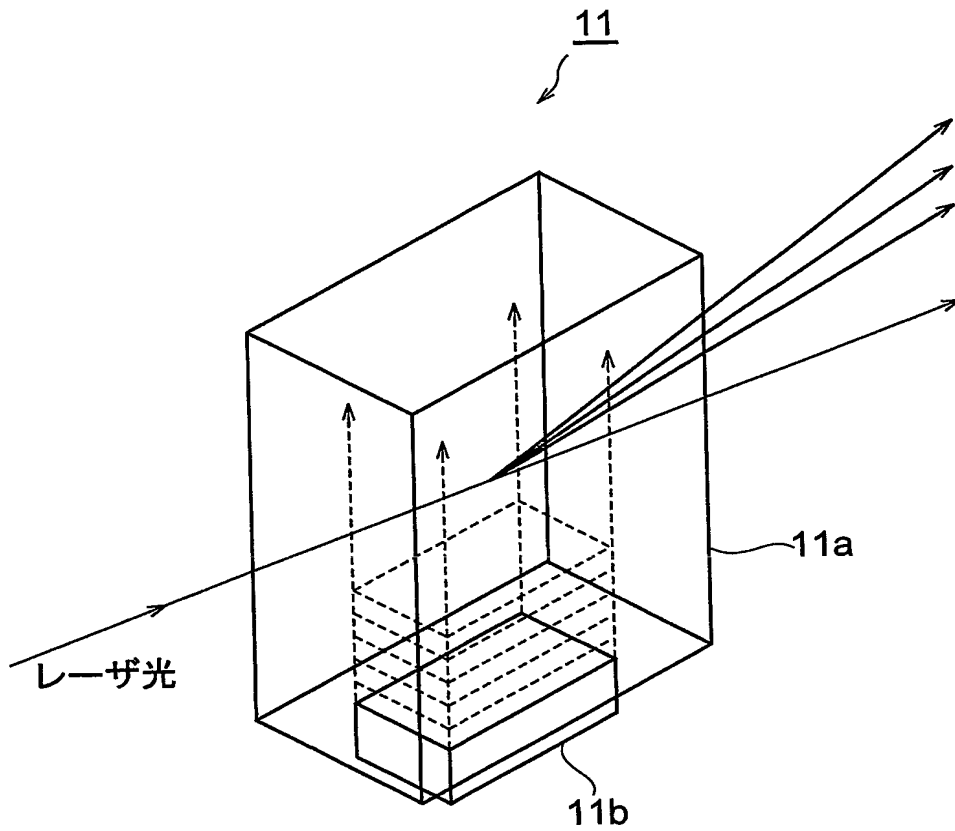
1A…微粒子の製造装置、2…被処理液、3…処理チャンバ、4…水、氷（溶媒）、5…原料粒子（有機化合物）、6…凝固体（被処理体）、10…レーザー光源、11…光路変更装置、15…制御装置、30…断熱層、31…開口部、32…断熱用空気層、33…光照射窓、34…乾燥ガス吹付装置、41…マグネットスティック、42…マグネットスターラ、50…冷却装置、60…減圧装置。

【書類名】 図面

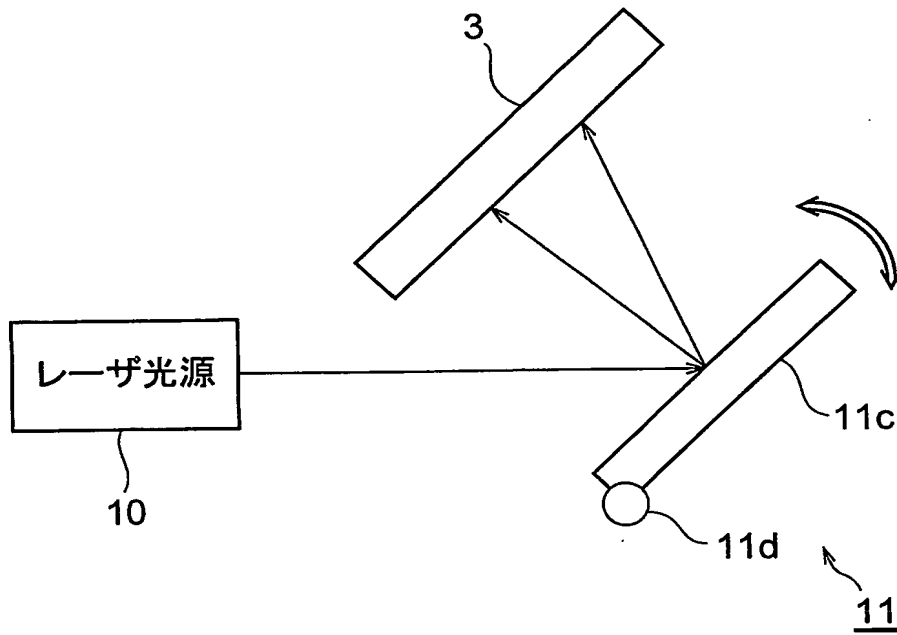
【図 1】



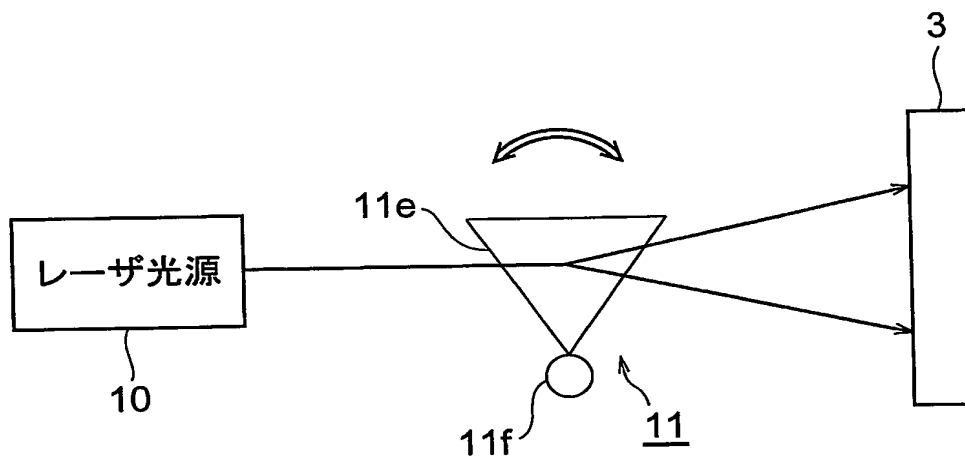
【図 2】



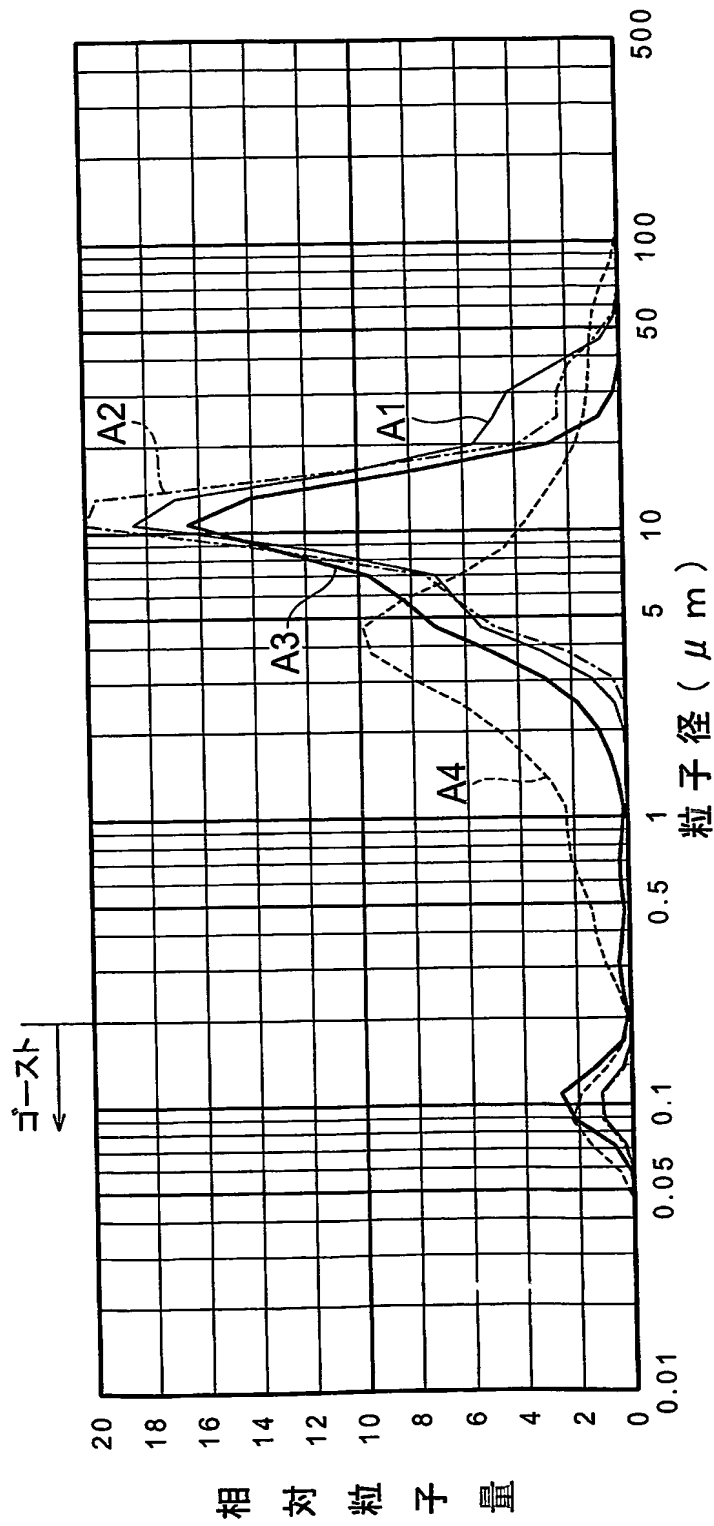
【図 3】



【図 4】



【図 5】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 光破碎によって有機化合物を効率良く微粒子化することが可能な微粒子の製造方法、製造装置、及び微粒子を提供する。

【解決手段】 溶媒である水 4、及び有機化合物の原料粒子 5 からなる被処理液 2 を収容する処理チャンバ 3 と、被処理液 2 を冷却して水 4 を凝固させて有機化合物を含む凝固体 6 とする冷却装置 50 と、処理チャンバ 3 の周囲に設けられ凝固体 6 の凝固状態を保持する断熱層 30 と、凝固体 6 にレーザー光を照射するレーザー光源 10 と、レーザー光の光路を変更する光路変更装置 11 とによって製造装置 1A を構成する。そして、凝固体 6 にレーザー光を照射することによって原料粒子 5 を光破碎して、有機化合物の微粒子を製造する。

【選択図】 図 1

特願 2 0 0 3 - 3 9 1 1 8 4

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 2 3 6 4 3 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 0 日

[変更理由]

新規登録

住 所

静岡県浜松市市野町 1 1 2 6 番地の 1

氏 名

浜松ホトニクス株式会社

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/017187

International filing date: 18 November 2004 (18.11.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-391184
Filing date: 20 November 2003 (20.11.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 20 January 2005 (20.01.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse